

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**DEFINICIÓN DE EDAD AVANZADA EN LA
INFECCIÓN POR EL VIH**

Manuel Santiago Vallejo García

Alcalá de Henares, 2011



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfonos: 91 885 45 33 / 47 07 / 48 70
Fax: 91 885 47 07 / 45 26
Maribel.mingo@uah.es

***D. Santiago Moreno Guillén, Profesor titular de Medicina del
Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá***

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación presentado por D. Manuel Santiago Vallejo García, realizado bajo mi dirección, y titulado “Definición de edad avanzada en la infección por el VIH”, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares, a veintiséis de mayo de dos mil once.

Dr. Santiago Moreno Guillén



ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Hospital San Pedro - CIBIR

Piqueras 98 s/n
26006 Logroño (La Rioja)
Teléfono: 941 298993
Fax: 941 298667

Los abajo firmantes, **Dr. José Ramón Blanco Ramos y Dr. José Antonio Oteo Revuelta,**

CERTIFICAN QUE:

El trabajo de investigación presentado por D. Manuel Santiago Vallejo García, realizado bajo nuestra dirección, y titulado “Definición de edad avanzada en la infección por el VIH”, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Logroño, a veintiséis de mayo de dos mil once.

Dr. José Ramón Blanco Ramos

Dr. José Antonio Oteo Revuelta

Esta Memoria ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá bajo la dirección del Prof. Dr. D. Santiago Moreno Guillén, a quien deseo expresar mi agradecimiento por su acogida en el grupo, su dirección y apoyo, y a los Dres. D. José Ramón Blanco Ramos y D. José Antonio Oteo Revuelta, por su constante apoyo, orientación y ayuda sin los cuales no habría sido posible la realización de esta Tesis.

A mi mujer, Ana y a mi hijo, Manuel. Por estar a mi lado, por sus sonrisas, por su cariño. Por enseñarme las cosas que realmente son importantes. Por ser el faro que ilumina mi camino.

A mis padres y abuelos. Por darme todo a cambio de nada, por su apoyo incondicional, porque a ellos les debo lo que soy.

Quiero expresar, con especial cariño, mi agradecimiento a:

A Ana, por su infinita paciencia, por haber permitido el robo de su marido durante muchas horas. Por sus palabras de ánimo y aliento continuo. Por los momentos difíciles.

A Bea, por sus consejos, por su apoyo y ayuda ante los problemas surgidos, por sus palabras en los momentos duros, por su generosidad.

A mis amigos y compañeros, por el apoyo que me han prestado a lo largo de mi etapa académica, sin el cual la realización de ésta tesis doctoral no hubiese sido posible.

De manera muy especial quiero expresar mi agradecimiento a la Cohorte de Adultos con Infección por el VIH de la Red de Investigación de SIDA (CoRIS) y a todos los pacientes.

Y no quisiera terminar sin hacer mención al alma de este trabajo a: José Ramón, quien empezó siendo un tutor en la sombra y se ha convertido en mi maestro. El que todos los días me enseña las mayores virtudes de la Medicina, aquellas que definen a un buen médico y a un medico bueno. El que me demuestra en todo momento, la humildad de los seres brillantes. Y sobretodo agradecerle el mayor de sus regalos, su amistad incondicional, su apoyo y su cariño, enseñándome a su vez lo que significa la palabra “AMIGO”.

Por los que son, por los que fueron y por los que vendrán.

Gracias, “Hermano mayor”.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACTG	AIDS Clinical Trials Group network.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
ANNTI	Análogos no nucleósidos de transcriptasa inversa.
ANTI	Análogos de nucleósidos de transcriptasa inversa.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention.
COHERE	Observational HIV Epidemiological Research Europe.
CoRIS	Cohorte de Adultos con Infección por el VIH de la Red de Investigación de SIDA.
CV	Carga viral del VIH.
DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual.
DM	Diabetes mellitus.
EBV	Virus Epstein Barr.
ECV	Eventos cardiovasculares.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
HR	Proporción de riesgo.
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres.
HTA	Hipertensión arterial.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%.
IFN	Interferón.
IL	Interleuquina.
IP	Inhibidores de la proteasa
LB	Linfocitos B.

LT	Linfocitos T.
OR	Cociente de posibilidades.
RCV	Riesgo cardiovascular.
RIS	Red investigación SIDA.
RR	Riesgo relativo.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
TARV	Tratamiento antirretroviral.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
UDVP	Usuario de drogas por vía parenteral.
VHB	Virus de hepatitis B.
VHC	Virus de hepatitis C.
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.
ZDV	Zidovudina.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.	15
1.2 FISIOLOGÍA DE LA INMUNIDAD Y DE LA EDAD.	19
1.2.1 Inmunidad humoral.	20
1.2.2 Inmunidad celular.	20
1.2.3 Timo.	21
1.2.4 Telómeros.	23
1.3 COMORBILIDADES.	26
1.3.1 Enfermedad cardiovascular.	27
1.3.2 Enfermedad renal.	28
1.3.3 Enfermedad tumoral.	29
1.3.4 Enfermedad neurológica.	30
1.3.5 Enfermedad pulmonar.	33
1.3.6 Enfermedad ósea.	33
1.3.7 Otros procesos.	35
1.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.	38
1.4.1 Respuesta inmunológica y virológica.	38
1.4.2 Tolerancia y seguridad del TARV.	46
1.5 PRONÓSTICO	48
1.6 ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE ANCIANO VIH	50
 2 JUSTIFICACIÓN DEL SIGUIENTE TRABAJO: OBJETIVOS	 52

3 MATERIAL Y MÉTODOS	55
3.1 Diseño.	56
3.2 Objetivos de la cohorte.	56
3.3 Organización del estudio.	56
3.4 Criterios de inclusión de hospitales.	57
3.5 Inclusión de pacientes.	57
3.6 Seguimiento.	58
3.7 Variables.	58
3.8 Recogida de la información.	60
3.9 Controles de calidad de la información.	61
3.10 Aspectos éticos.	62
3.11 Biobanco.	62
3.12 Análisis estadístico.	63
4 RESULTADOS.	64
4.1 Respuesta inmunológica.	68
4.2 Respuesta virológica.	74
4.3 Supervivencia.	78
5 DISCUSIÓN.	86
6 CONCLUSIONES.	99
7 BIBLIOGRAFÍA.	102

Definition of Advanced Age in HIV-Infection: Looking for an Age Cut-off.

Even though most epidemiological studies in the general population do not consider patients ≥ 50 years as "elderly", in the case of HIV infection the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has done so arguing that they are a special population. Based on this age cut-off it is generally accepted that HIV infected patients who start HAART after this age will have a poorer immunological response and a better virologic response compared with younger patients. Other studies have found mixed results. The clinical relevance of this problem encouraged us to carry out the present study.

METHODS: CoRIS is an open, prospective, multi-centre cohort of HIV-positive subjects, over 13 years of age, who initiated care for the first time at the recruiting hospitals after January 1st 2004 and were naïve for antiretrovirals at the entry. A total of 27 hospitals from 13 of the 17 Autonomous Regions of the country participate in CoRIS. Antiretroviral-naïve patients starting cART from 1st January 2004 to 31st October 2009 (administrative censoring date) were considered for inclusion. We excluded patients that did not have at least one CD4 cell count and viral load measurements in the 6 months prior to cART initiation and at least two CD4 cell count and viral load measurements following start of cART. Age was initially divided into the following age intervals: <25, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69 and 70 years or older. The impact of age on the time to immunological response (the date of the

first sustained increase of at least 100 cells/ml in CD4 cell count from precART levels), virological response (the first of two consecutive viral loads <50 copies/ml), and death from any cause was assessed using Cox proportional hazard models. All models were stratified by hospital, and adjusted for sex, transmission category, educational level, country of origin, precART CD4 cell count and viral load, precART AIDS diagnosis, year of cART initiation and HCV virus.

RESULTS: Of 5514 patients included in CoRIS, 3523 (64%) started cART. During the follow-up, 2164 (79.4%) patients experienced an immunological response. The chance of experiencing an immunological response decreased as age increased. The chance of experiencing an immunological response was also associated with having acquired HIV infection through homo/bisexual intercourse, higher educational level, European origin, lower precART CD4 cell counts, higher precART viral load, AIDS diagnosis at start of cART, later years of starting cART, and no HCV coinfection. A total of 1686 (61.8%) patients experienced a virological response. Among patients aged 25 years or older, the chance of experiencing a virological response was similar across age groups. Other predictors of achieving a virological response were European origin, lower precART CD4 cell counts, higher precART viral load, earlier years of starting cART, and no coinfection with HCV. Finally, a total of 54 (1.9%) patients died. Of all patients for whom information on the cause of death was available, 75% died of non-AIDS related causes. Patients aged 50-59 showed a three-fold increase in their risk of death compared to those aged

less than 30 years. Other predictors of mortality were male sex, lower educational level, AIDS diagnosis at start of cART and HCV coinfection.

DISCUSSION: In this study we have demonstrated that ≥ 50 years modify the effect of IR and survival after starting HAART but have no effect on VR. Our results have clinical importance because give support to the significance of age in HIV infection and confirm the CDC definition.

1.INTRODUCCIÓN

Desde la descripción, hace ya casi 30 años, del agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) bautizado como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la epidemiología de esta infección se ha comportado como un proceso en continuo cambio. En las primeras fases de la epidemia en nuestro medio, el perfil del paciente infectado por el VIH era el de una persona joven con prácticas de riesgo, entre las que destacaba el antecedente del consumo de drogas por vía parenteral (UDVP). Sin embargo, en la última década, la principal vía de adquisición es la vía sexual. En el momento actual, uno de los principales cambios epidemiológicos a los que estamos asistiendo es el aumento en la edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico. En el período 1983-1988, la edad media de los pacientes diagnosticados de infección por el VIH fue de 23,3 años y en el período 1999-2003 pasó a ser de 37,2 años (1).

A este incremento de la edad media en el momento del diagnóstico hay que añadir la mayor accesibilidad y éxito del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARV), lo que condiciona una mejora espectacular en la expectativa de vida y un envejecimiento progresivo de estos pacientes (2).

Aunque en la mayoría de los estudios epidemiológicos, los pacientes ≥ 50 años no se consideran “personas mayores”, en el caso de los pacientes infectados por el VIH, los Centers for Disease Control and Prevention

(CDC), de forma arbitraria, los han considerado como tal al tratarse de un grupo de población especial (3). Según datos del Registro Nacional de SIDA (30 de junio de 2007), en 2001 el 11,8% de los pacientes era ≥ 50 años, y en el año 2009 lo es el 16,4% (en los seis primeros meses de 2010 ya lo son el 15,4% de los pacientes) (4). En los próximos años, y al igual que está sucediendo en otros países industrializados, es previsible que este porcentaje continúe aumentando.

1.1 EPIDEMIOLOGIA.

En las últimas décadas, la proporción de pacientes infectados por el VIH con ≥ 50 años continúa aumentando. En el año 2006, en los Estados Unidos de Norteamérica este colectivo suponía el 15,5% de todas las notificaciones de sida (5), en Europa el 11,6% (en Europa occidental el 18%) (6) y en España el 13% (7). A finales de diciembre de 2008 suponían en nuestro país el 16,5% (8).

En España, no existe un “registro nacional oficial” de casos de infección VIH que nos permita conocer la edad de los nuevos pacientes en el momento del diagnóstico. Por la cohorte de adultos con infección por el VIH de la Red de Investigación de SIDA (CoRIS), sabemos que el 10% de los nuevos pacientes diagnosticados tienen ≥ 50 años (8).

El retrato actual de la persona ≥ 50 años a la que se diagnostica una infección por el VIH, es la de un varón que mantiene relaciones sexuales

(heterosexuales y homosexuales) no protegidas (9-20). El antecedente de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) es variable según las series. Según algunos autores, es similar al de otros grupos de edad (13;16;17;21), mientras que para otros, este antecedente suele ser menos frecuente o está prácticamente ausente (10;12;22-26). Por este motivo, también suele ser menor el riesgo de coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) (23;27;28). Los factores de riesgo “desconocidos” o no recogidos en las series de personas mayores continúan siendo mayores que en las personas más jóvenes (15;29;30) como demuestra la serie de Inungu y cols. (21) en la que más del doble de los pacientes mayores de 50 años desconocía la vía de contagio (19,3% vs. 9,2%).

Uno de los problemas más importantes con el que nos encontramos en este colectivo, es la demora diagnóstica (presencia de una cifra de linfocitos CD4+ <200 en el momento del diagnóstico o la presencia de un evento sida en el primer año del diagnóstico) (10;12;14;18;21;31-34). Esta demora no puede atribuirse a un único factor. Por un lado, la clínica inicial puede confundirse con otros procesos propios de la edad o pasar desapercibida (pérdida de peso, astenia, pérdida de memoria,...) (22;35-37) Por este motivo el VIH también ha sido denominado como el “gran imitador”, al igual que la sífilis (38). En un estudio realizado en Nueva York en el que analizaban los sueros de todos los pacientes ≥60 años fallecidos por cualquier causa sin historia previa conocida de infección por el VIH, el 5% de las muestras fueron positivas (39).

Por otro lado, las personas mayores no son consideradas como un grupo de riesgo para la infección por el VIH por lo que no se les suele solicitar el estudio serológico. A nivel médico, muchas veces no se hacen preguntas dirigidas para conocer las prácticas de riesgo para contraer la infección por el VIH en personas mayores y ante unas determinadas manifestaciones clínicas no se valora de entrada la posibilidad de que puedan estar infectados por el VIH (29;40). A pesar de la recomendación y rentabilidad de realizar de forma preventiva la prueba del VIH (41), menos del 8% de los diagnósticos de infección por el VIH corresponden a este colectivo (10). Tan sólo el 38% de los hombres y el 22% de las mujeres >50 años han hablado de temas sexuales con su médico. Todo ello a pesar de que las personas de entre 57 y 85 años, y en especial entre los varones, mantienen una intensa y satisfactoria actividad sexual (42). No obstante las personas mayores sexualmente activas deben tratarse como un grupo de especial consideración. Así, en sus relaciones sexuales este colectivo elude el uso de preservativo por considerarlo un método anticonceptivo más que de protección. Además, los pacientes con problemas de erección también evitan su uso (9;14). También, estos pacientes utilizan con mayor frecuencia sildenafil (14;43;43) que puede incrementar su promiscuidad. En el estudio realizado por Illa y cols. (44) en donde entrevistan a 210 pacientes ≥ 45 años infectados por el VIH y sexualmente activos en los seis meses previos, el 20% refería no haber empleado el preservativo y el 33% haber mantenido relaciones con múltiples parejas. Además, el nivel cultural de las personas mayores

infectadas por el VIH suele ser inferior al de los más jóvenes ($p < 0,05$) (14) por lo que es posible que mucha de la información disponible no esté adecuada a su nivel cultural.

Todas estas observaciones favorecen una “pérdida de oportunidad” diagnóstica que conlleva que los pacientes sean diagnosticados más tarde y en estadios más avanzados de la infección (10;11;17;22;30;32;33). En la serie de Tumbarello y cols. (18) el 52% de los pacientes ≥ 50 años se encontraba en un estadio C frente al 24% de los más jóvenes ($p < 0,01$). En el estudio realizado por Cuzin y cols. (12) el 56% de los pacientes ≥ 50 años presentaba un diagnóstico tardío frente al 44,9% de los más jóvenes ($p 0,05$). Resultados similares han sido comunicados por Orchi y cols. (14) en Italia, en donde utilizando los mismos criterios el retraso diagnósticos es del 55,1% en los > 50 años y del 28,3% en los más jóvenes ($p 0,001$).

En los pacientes de mayor edad las manifestaciones clínicas que con más frecuencia conducen al diagnóstico son: fiebre (25%), alteraciones hematológicas (45), pérdida de peso (14%), problemas neurológicos (8%) y gastrointestinales (6%) (18). En el momento del diagnóstico sólo el 25% de los mayores estaba asintomático. De este modo, el 53,4% de los mayores frente al 36,4% de los jóvenes precisó TARV en los 6 meses posteriores al diagnóstico del VIH (0,0023). Además su inicio fue más precoz (4,4 meses en los mayores vs. 12 ; $< 0,005$) (15).

1.2 FISIOLÓGÍA DE LA INMUNIDAD Y DE LA EDAD.

El envejecimiento es un proceso evolutivo normal y complejo. Diferentes estudios sugieren que la edad y el sistema inmune llevan un curso paralelo (inmunosenescencia) (46). Este envejecimiento se traduce en una alteración de los principales mecanismos de actuación del sistema inmune: la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral.

La infección por el VIH induce un envejecimiento acelerado del sistema inmune, posiblemente a través de un proceso mantenido de activación de este sistema (directo e indirecto) (47;48). De este modo, se ha llegado a escribir que una persona de 25 años infectada por el VIH podría tener las mismas características inmunes que las de una persona no infectada de 100 años (47). Todo esto, que no deja de ser una hipótesis, es consistente con modelos propuestos por otros autores (49;50). El deterioro del sistema inmune se mantendría, aunque en menor proporción, en pacientes sometidos a TARV. Así, a pesar de que la TARV disminuye la carga viral y aumenta el nivel de linfocitos CD4, en el caso de un paciente de 56 años en TARV y con un buen control inmunológico los cambios en el sistema podrían ser comparables a los de una persona de 88 años que no estuviera infectada por el VIH (51). Esta mejoría podría deberse a la reducción en la activación del sistema inmune (47) y puede que sea el motivo por el que fracasan las terapias de interrupción estructurada del tratamiento (52;53).

1.2.1 Inmunidad humoral.

En las personas mayores la mayoría de las alteraciones humorales que tienen lugar con la edad se deben más a alteraciones en la “calidad” de los linfocitos B (LB) (ej. variaciones en los anticuerpos expresados en la membrana de los LB) que en la “cantidad” de los mismos (54). Este deterioro inmunológico condiciona una menor generación de anticuerpos protectores, lo que predispone a la aparición de procesos infecciosos y neoplasias. Además, estos anticuerpos tienen una menor capacidad para opsonizar y neutralizar patógenos, lo que reduce la efectividad de diferentes vacunas (gripe, neumonía,...) (55;56). Muchos de los efectos del envejecimiento sobre los LB son secundarios a la falta de control de los mismos por parte de los linfocitos T (LT).

1.2.2 Inmunidad celular.

Existen dos hipótesis que explicarían el proceso de envejecimiento celular en general. La primera, propone que el envejecimiento es un proceso activo y genéticamente programado. La segunda, plantea que es el resultado de la acumulación de una serie de errores asociados con mecanismos de reparación imperfectos del ADN (57;58).

Con los años, la función de los LT CD4+ vírgenes disminuye y se incrementan los linfocitos T de memoria con la acumulación de defectos intrínsecos y extrínsecos, lo que limita la efectividad de la respuesta a los anticuerpos (59;60). A nivel experimental, se ha observado como los

CD4⁺ de los ratones más viejos no forman sinapsis con las células presentadoras de antígenos lo que impide, entre otras, la secreción de citoquinas necesarias para la proliferación de otros LT (61). Una de estas citoquinas es la interleuquina-2 (62). Esta citoquina es una de las responsables de la activación requerida para que el sistema inmune celular actúe contra la mayoría de los agentes infecciosos. Con el envejecimiento, se producen no sólo menores cantidades de IL-2 (58), sino una menor producción de los receptores de IL-2, responsables de la activación de los LT (62;63). Todo ello conlleva la producción de linfocitos anérgicos que a su vez favorecen un estado de inmunodeficiencia.

Por otro lado, y posiblemente como consecuencia de la exposición a antígenos ambientales, se produce un aumento en la expresión de las moléculas asociadas con la regulación inmune y un defecto en el funcionamiento de las células presentadoras de antígeno (64).

1.2.3 Timo.

Otro de los mecanismos que se ha sugerido como responsable de esa pérdida de la respuesta inmune y de la menor reconstitución de los linfocitos CD4⁺ asociada con la edad, estaría en relación con la involución del timo (65). La involución del timo es un proceso complejo que permite la reestructuración de la glándula a través de cambios en su composición. El epitelio tímico, lugar donde se generan los LT vírgenes, desaparece con rapidez mientras que el espacio tímico perivascular, donde abundan

los LT maduros, continúa creciendo hasta la edad adulta temprana (20-40 años). Con posterioridad, ese espacio perivascular es reemplazado por tejido adiposo, de tal forma que a los 60 años el espacio del epitelio tímico es mínimo. Sin embargo, si bien es cierto que hacia esa edad más del 90% del timo ha involucionado, no es menos cierto que a partir de esa edad no existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas, lo que sugiere la existencia de algún mecanismo compensador (66). Esta evidencia incluye: el aislamiento en las personas mayores de timocitos funcionales en el tejido tímico y la detección del gen receptor de las células T (67). Uno de los mecanismos que permite aumentar los receptores de las células T radica en el reordenamiento de los genes que codifican la región variable de dicho receptor. Durante esta reordenación se escinden fragmentos de genoma: son los TRECs (67). Uno de esos reordenamientos es el de la señal de unión (sjTREC), presente en cerca del 70% de las nuevas células producidas en el timo. Los TREC son estables, no se replican y no se duplican con la división celular por mitosis (68). Además, se considera que no se forman en lugares diferentes del timo (69). Los niveles de TREC se correlacionan de forma inversa con la edad (65). En ausencia de TARV, las personas con una menor concentración de TREC presentan una mayor progresión de la infección por el VIH (70). También se ha observado que el TARV aumenta las concentraciones de TREC, lo que sugiere que la disfunción tímica asociada con el VIH es reversible (65;71).

No obstante, debe existir algún mecanismo independiente del timo que contribuya a la formación de LT, dado que se ha descrito la presencia de LT vírgenes en pacientes VIH timectomizados (72) .

Sea como fuere, el papel del timo en el control de las funciones reguladoras de los LT CD4+ es evidente (64). Así, en un modelo animal en el que a ratones jóvenes se les practicaba una timectomía, los CD4+ presentaban 8 meses después, y de forma significativa, defectos en la producción de IL-2 y una disminución en la expresión del receptor de ésta (CD25) (73), que como ya se ha comentado, es una de las responsables de la activación requerida para que el sistema inmune celular actúe contra la mayoría de los agentes infecciosos.

1.2.4 Telómeros.

En los últimos años, se ha prestado especial atención al papel de los telómeros. Los telómeros son regiones de ADN no codificantes y repetitivas (TTAGGG) que se sitúan en los extremos cromosómicos de las células eucariotas. Su finalidad consiste en estabilizar la estructura cromosómica, controlar la división celular y la vida de las células. Tras cada división celular la longitud de los telómeros se acorta, lo que contribuye a la senescencia replicativa y a la apoptosis celular. Su longitud guarda una relación inversa con la supervivencia (74). Cuando los telómeros se acortan al máximo, la célula no se divide más y muere (57;75).

La telomerasa es una enzima con acción de transcriptasa reversa responsable de la longitud del telómero. En los pacientes infectados por el VIH existe un elevado porcentaje de LT de memoria con acortamiento de sus telómeros (76). Tras un primer estímulo antigénico, tanto los LT CD4+ como los LT CD8+ muestran un aumento en la actividad de su telomerasa. Sin embargo, tras estímulos antigénicos repetidos, estos son prácticamente indetectables en los LT CD8+ aunque se mantienen en los LT CD4+ (77).

Por otro lado, los LT CD4+ y LT CD8+ presentan cambios fenotípicos cuando se someten a estrés. Uno de ellos consiste en la pérdida de la molécula CD28 (58). El CD28 se expresa en un 95% de los LT CD4+ y en 50% de los LT CD8+ circulantes y constituye la principal molécula coestimuladora del LT. La expresión en la superficie de los LT de memoria del receptor CD28 se ve disminuido con la edad y la infección por el VIH (76;78).

En la **Tabla 1** se muestra un resumen de los cambios que sufre el sistema inmune en las personas mayores y en las infectadas por el VIH.

Tabla 1: Parámetros inmunológicos presentes en personas de mayor edad y en los pacientes infectados por el VIH. Basado en Kalayjian y cols. (79) y Applay y cols. (47).

Diferencias inmunológicas	Edad	VIH
Actividad del timo	↓	↓
Senescencia replicativa	↑	↑
Aumento del riesgo de infecciones	↑	↑
Aumento del riesgo de infecciones oportunistas	–	↑
Linfocitos T vírgenes circulantes	↓	↓
Proliferación de linfocitos T	↓	↓
Proliferación de linfocitos B	↓	↓
Cociente CD4+/CD8+	↓	↓
Cambios en la producción de citoquinas (ej. disminución de IL-2, aumento del IFN-gamma)	↑	↑
Expresión de la molécula CD28 en los linfocitos T	↓	↓
Señal de transducción del receptor de linfocitos T	↓	↓
Activación de los linfocitos T	↑	↑
Acortamiento de los telómeros	↑	↑
Receptor soluble tipo II del TNF	–	↑

Nota: IFN = Interferón; IL = Interleuquina; TNF = Factor de necrosis tumoral.

1.3. COMORBILIDADES.

Uno de los problemas con los que nos encontramos en los pacientes mayores infectados por el VIH, es la mayor presencia de comorbilidades (17-19;80-83). En un estudio retrospectivo realizado en pacientes >55 años, el 89% presentaban al menos una comorbilidad y el 81% estaba recibiendo medicación no relacionada con el VIH (82). En los ≥ 55 años la media es de 2 a 2,5 comorbilidades por persona (82;84), lo que supone 4 veces más que en los <55 años (81). En la serie de Silverberg y cols. (17), el 20% de los pacientes de entre 18 y 39 años tenía un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 1 (índice diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo en función de las patologías crónicas asociadas). Entre 40 y 49 años el 24% presentaban un índice ≥ 1 , siendo del 31,5% en los ≥ 50 años ($p=0,001$). Entre las principales comorbilidades observadas en los pacientes mayores destacan: la dislipemia, hipertensión arterial (85), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM) y otras (86), lo que conlleva la necesidad del uso de otras terapias específicas no relacionadas con la infección por el VIH (beta-2 agonistas inhalados, antagonistas del calcio, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, etc.) (10;82). En una serie de pacientes infectados por el VIH >70 años, se observó que además del TARV, los pacientes recibían una media de 2,97 fármacos más (intervalo de 1 a 10) (86). No obstante, no se ha observado un peor control virológico de la infección por el VIH (<400 cop/ml) (82) a pesar del mayor

numero de comorbilidades o la utilización de fármacos concomitantes (no relacionados con la infección por el VIH).

1.3.1 Enfermedad cardiovascular.

Aunque el TARV ha mejorado las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH, en los últimos años se ha evidenciado que estos pacientes sufren un mayor número de eventos cardiovasculares (ECV) (87-90). Este aumento se debe a múltiples factores entre los que estarían; el TARV, factores genéticos, el estilo de vida e incluso el propio VIH. En este sentido, el estudio FRAM ha demostrado que el VIH es, por si mismo, un factor de riesgo cardiovascular (RCV) (91). Un hecho constatado, es el impacto negativo que el propio VIH produce en el endotelio vascular. Los vasos de estos pacientes se corresponderían con los de un no infectado por el VIH con una edad 25 años mayor (92).

Es bien sabido que los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor prevalencia de factores de RCV, en especial los pacientes ≥ 50 años (93). En el estudio DAD (*Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs*) (88), el 25% de los pacientes se encontraban en una edad considerada de RCV. Además el 51,5% eran fumadores. En estos pacientes, las cifras más elevadas de colesterol se daban en aquellos pacientes con mayor edad, cifras más elevadas de linfocitos CD4+, menor carga viral (CV), lipodistrofia, exposición prolongada a análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ANNTI) e inhibidores de la proteasa (IP). Estudios

llevados a cabo por este mismo grupo (88), han demostrado que la exposición a la mayoría de los IP se asocia a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), en especial en aquellos pacientes con dislipemia. Estos mismos autores no encuentran diferencias con el uso de ANNTI. Otros factores de RCV como el tabaquismo, la resistencia insulínica, la DM o la HTA (18;80;82;94), también están más elevados en los pacientes de mayor edad, lo que a su vez incrementa su RCV. Claramente hay fármacos utilizados en la TARV que alteran el metabolismo hidrocarbonado que pueden justificar esta mayor prevalencia de DM y/o resistencia insulínica (95).

A diferencia de lo que sucede con la dislipemia o con la DM, el TARV no parece influir en las cifras tensionales (96;97).

1.3.2 Enfermedad renal.

Tanto la edad como la infección por el VIH están implicadas en el deterioro de la función renal (35;98). En los pacientes infectados por el VIH, el deterioro de la función renal se debe al propio virus, a la coinfección por el VHC, o a otras causas como sería el uso de fármacos nefrotóxicos (incluido el TARV), la presencia de DM y HTA, entre otras (99-102).

El TARV ayuda a controlar el deterioro de la función renal frente a aquellos que no lo reciben. En los pacientes con CV del VIH indetectable

también se observa un deterioro de la función renal, superior a la esperada para su misma edad (103). Los ANTI, con excepción de abacavir, son eliminados por vía renal. En los pacientes mayores con una función renal alterada, estos fármacos pueden acumularse e incrementar la toxicidad renal si no se realiza un ajuste de dosis. Por el contrario el metabolismo de los inhibidores de la proteasa, los ANNTI o los nuevos antirretrovirales como raltegravir o maraviroc no se ven alterados en los pacientes con insuficiencia renal.

1.3.3 Enfermedad tumoral.

En los últimos años, un problema creciente es la aparición de neoplasias. El VIH favorece el desarrollo de neoplasias al provocar inmunosupresión. Además, suele coexistir con otras infecciones víricas (ej. VHC, VHB, EBV) que se asocian con el desarrollo de determinadas neoplasias (104). Por otro lado, a medida que envejecemos nos vamos exponiendo a mayor número de sustancias carcinógenas y se expresan los genes relacionados con la carcinogénesis (104).

Desde el inicio de la infección, los pacientes tenían un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias como el sarcoma de Kaposi o los linfomas no Hodgkin (22). El TARV parece prevenir el desarrollo de estos tumores. Por el contrario, en los últimos años hemos asistido al incremento de otros tumores no defintorios de sida (105). En el momento actual, las neoplasias no defintorias de sida son las más frecuentes (106-108). Entre

ellas, estarían algunos tumores como el linfoma de Hodgkin u otros cánceres que también aumentan con la edad (pulmón, mama, cabeza y cuello, colon, próstata, etc.) (109). En un análisis de pacientes con sida y cáncer de pulmón, estos pacientes tenían una incidencia de neoplasias casi 4 veces mayor que la población general. Este riesgo era independiente de la cifra de linfocitos CD4+ y persistía tras su ajuste por la edad, el sexo, la raza o el número de cigarrillos (110).

El riesgo de muerte tanto para los tumores definitorios de sida como para los no definitorios de sida se relaciona con una menor cifra de linfocitos CD4+, edad más elevada, el consumo de tabaco y la coexistencia de virus hepatotropos.

En el momento actual, las neoplasias no definitorias de sida son las que conllevan mayor mortalidad (108;111). Es posible que en los próximos años se observe un notable incremento en su incidencia posiblemente debido a la mayor supervivencia de los pacientes (107). A la hora de escribir esta tesis, el aumento del riesgo de tumores no definitorios de sida en los pacientes infectados por el VIH no ha mejorado a pesar del TARV (111).

1.3.4 Enfermedad neurológica.

Las enfermedades neurológicas son muy frecuentes como manifestación inicial de sida (7%-20%). Además, en el curso de la infección su

prevalencia puede llegar hasta el 70%. El deterioro neurológico que muchos pacientes presentan conlleva un aumento de las necesidades asistenciales. Estos pacientes también tienen un peor pronóstico (falta de adherencia y autocuidados) (104;112;113) y además pueden coexistir otras patologías como trastornos psiquiátricos (depresión, alcoholismo), eventos cerebrovasculares,... que agravan las alteraciones neurológicas existentes.

En las personas mayores, el riesgo de demencia y de otras alteraciones del nivel cognitivo se agravan aún más. En el estudio Neurosigma, que incluía pacientes >60 años sometidos a TARV con una cifra baja de CD4+ en el momento del diagnóstico de la infección (mediana de 113 CD4+), pero con un buen control inmunológico en el momento de la prueba (mediana de 522 CD4+) y con una CV del VIH <50 cop./mL, el 51% presentaba algún tipo de trastorno neurocognitivo (predominando la afectación cortical) (114). Estos resultados van en la misma línea que los publicados por Valcour y cols. (115) quienes describen cómo los pacientes >50 años tienen el doble de riesgo de padecer una demencia asociada al VIH que los pacientes más jóvenes (25,2% vs. 13,7%; $p = 0,04$). Una posible explicación a estas observaciones podría deberse a que tanto la edad ($p = 0,03$) como la infección por el VIH ($p = 0,04$) reducen el flujo cerebral. Esta reducción es siempre superior a la de otros individuos de la misma edad no infectados por el VIH. No obstante, estos autores no observan diferencias entre el flujo cerebral y el nadir de linfocitos CD4+, la cifra actual de linfocitos CD4+ o la CV del VIH (116).

Además de la edad, los trastornos neurocognitivos son más frecuentes en los pacientes con más comorbilidades, en estadio sida o con menores cifras de linfocitos CD4+ (117). El nadir de CD4+ también se ha relacionado como un factor de riesgo para la demencia asociada al VIH (118).

Otra manifestación neurológica presente en los pacientes infectados por el VIH es la neuropatía (37;116;119). Esta puede estar asociada a otras patologías como la DM o la hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL). En el estudio CHARTER, la polineuropatía sigue teniendo una elevada incidencia en la era del TARV (57%) (119). En el análisis multivariante sus principales factores de riesgo fueron la edad (OR de 2,1 por cada incremento de 10 años), una cifra baja de linfocitos CD4+ (OR 1,2), el uso de TARV (OR 1,6), y la historia de uso o dependencia de opiáceos (OR 1,4) (119).

Por último, entre el 20% y el 37% de los pacientes infectados por el VIH sufrirá un episodio depresivo a lo largo de su vida (120). En un metaanálisis, los pacientes infectados por el VIH presentan un riesgo de depresión, que es el doble que el de la población general (121). Sus causas pueden ser variadas como son la acción del propio VIH sobre el sistema nervioso central, su aislamiento social, sus cambios corporales, etc. A las circunstancias anteriores se puede añadir otro problema como el consumo de tóxicos (122;123).

1.3.5 Enfermedad pulmonar.

Dado que a medida que envejecemos las enfermedades pulmonares crónicas se incrementan, los pacientes infectados por el VIH de edad avanzada van a tener más problemas pulmonares. Independientemente de la edad y de la mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas derivadas de la inmunodepresión asociada al VIH, el colectivo de pacientes infectados presenta una mayor prevalencia de enfermedades broncopulmonares. Así, es un hecho aceptado que la infección por el VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC (124). La incidencia de la bronquitis aguda también es mayor en estos pacientes, suele ser recurrente y en ocasiones acaba produciendo bronquiectasias (125). También parece existir una sinergia entre la infección por el VIH, el tabaquismo y el desarrollo de enfisema (126).

1.3.6 Enfermedad ósea.

Es un hecho conocido que a partir de los 35 años se va perdiendo masa ósea y que la edad conlleva un incremento en el riesgo de fracturas óseas. No existe ningún trabajo que haya demostrado con seguridad que el paciente mayor infectado por el VIH tenga más fracturas que la población control de su misma edad. No obstante, la infección por el VIH es responsable de una disminución de la densidad mineral ósea (127-129). Sin embargo, su impacto es menor que el de los factores de riesgo tradicionales (130) como son el estilo de vida (tabaquismo, sedentarismo),

factores hormonales (hipogonadismo) o el consumo de opiáceos, que contribuyen a su mayor prevalencia (130;131).

Mediante DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) se ha observado que la osteopenia está presente en el 61% de todos los pacientes infectados por el VIH, siendo más frecuente (aunque no significativo) en los que están sin TARV que en los que lo reciben desde hace más de 3 años (68% vs. 58%) (131). En el caso de la osteoporosis, y empleando la misma técnica, el 11% de todos los pacientes la padecía, siendo más frecuente (aunque tampoco significativo) en los pacientes en TARV desde hacía más de 3 años que en los pacientes vírgenes de TARV (14% vs. 3%) (131). Esto podría deberse a que el propio VIH produce la activación de citoquinas con potencial efecto antióseo (127;132). Sin embargo, estos mismo autores han observado en un análisis multivariante, cómo los pacientes con DEXA patológicos tenían un menor porcentaje de linfocitos CD8+CD127+, un tipo de LT senescente que interviene en la activación celular y la reconstitución inmune (133). Este tipo de linfocitos no se ve influenciado por la expresión de diferentes citoquinas (IL-7, TNF) (133). También se ha observado un déficit de vitamina D en los pacientes sometidos a TARV (134).

1.3.7 Otros procesos.

Enfermedad hepática.

Con la edad, el volumen del hígado, el flujo sanguíneo, el número de hepatocitos, el metabolismo farmacológico y la capacidad regenerativa del mismo disminuyen (98). En los pacientes infectados por el VIH el TARV, el uso de hipolipemiantes,... aumenta el riesgo de toxicidad hepática y como tal de su deterioro (135). Además en el colectivo de pacientes infectados por el VIH es muy frecuente la coinfección por virus hepatotropos como el VHC y VHB, siendo la enfermedad hepática una importante causa de hospitalización y morbimortalidad (136;137). También en los pacientes mayores es más frecuente la situación hepática terminal o una evolución más acelerada de la misma (104).

Cambios corporales

No debemos olvidar que, a pesar de la mejoría en el pronóstico de la infección, los pacientes saben que por el momento la infección por el VIH es incurable y que en ocasiones cursa con cambios corporales (lipodistrofia) (86;138-140) que pueden suponer para ellos un importante estigma social y que hace que este colectivo sea aún más “frágil”.

Fragilidad

La “fragilidad” es un estado de agotamiento fisiológico que incrementa la morbimortalidad de estos pacientes (98). No existe una definición clínica que explique este término, pero se ha definido como la presencia de tres

o más de las siguientes características: cansancio, lento caminar, disminución del nivel de actividad, debilidad, pérdida de peso (141). Este proceso se ve acelerado en los pacientes VIH, incluso en aquellos en TARV (98;142) por lo que un paciente VIH de 55 años que lleve infectado 4 años equivaldría a uno de más de 65 que no lo estuviera (142). También la percepción de salud y la sensación de bienestar de los pacientes ≥ 50 años es peor que la de los pacientes más jóvenes (23).

La patogenia de este proceso es desconocida. No obstante sabemos que la “fragilidad” aumenta en aquellos pacientes con patología mitocondrial y que se observa un aumento de las citoquinas mediadoras de la inflamación. También están elevados los niveles de proteína C reactiva, dímero-D, factor VIII, fibrinógeno e IL-6 (143;144).

Cambios hormonales

Un aspecto de la infección por el VIH, al que hasta la fecha no se ha prestado una especial atención, es el de la menopausia. Por lo general, ésta es más precoz que en otros colectivos, lo que también incrementa el RCV y la osteoporosis (145). Además, aunque de forma no significativa, las pacientes menopáusicas tienen una menor cifra de linfocitos CD4+ (333 vs. 399 cel/mm, p 0,09) (146).

Por otro lado no hay que olvidar que las comorbilidades descritas influyen en la farmacocinética y en la farmacodinamia del TARV (147). Con la

edad, disminuye la absorción (menor superficie intestinal, menor secreción ácida, flujo sanguíneo intestinal...), se modifica el volumen de distribución (cambios del pH, disminución de la masa muscular, de la masa grasa o del agua corporal,...), el aclaramiento (cambios en el citocromo P450,...), la excreción renal y hepática,... (147). Muchos de los fármacos utilizados en la TARV son metabolizados por el citocromo P450, que tiene una asociación negativa con la edad (148), por lo que estos pacientes podrían ser más sensibles a la toxicidad por algunos de estos fármacos (35;140;149). Como consecuencia del uso de fármacos no relacionados con el tratamiento de la infección por el VIH, lógicamente más utilizados a medida de que envejecemos, también existe un importante problema de interacciones (147;149-152).

Una de las limitaciones con las que nos encontramos, es que en muchas ocasiones los pacientes mayores han sido excluidos de los ensayos clínicos, y si podían entrar, no lo hacían si tenían comorbilidades. Parece imprescindible iniciar estudios de farmacocinética y de farmacodinamia que analicen estos problemas.

1.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

1.4.1 Respuesta inmunológica y virológica.

Un aspecto discutido es si la respuesta inmunológica y virológica en los pacientes de mayor edad sometidos a TARV es similar a la de los más jóvenes. Algunos estudios han demostrado una menor respuesta inmunológica entre los pacientes de mayor edad (1;20;22;26;79;123;140;153-159), lo que sugeriría que la recuperación inmunológica estaría condicionada por la edad. Manfredi y cols. (26) observan que un incremento en la cifra de linfocitos CD4+ ≤ 20 cel/mL o $\leq 10\%$ desde la basal es más frecuente en los pacientes de mayor edad ($p < 0,02$). Para algunos autores, esto podría ser debido a que el grado de recuperación inmunológica tras el inicio del TARV, incluso en aquellos pacientes con un buen control virológico, depende del timo, cuya función disminuye con la edad (65;160;161). Así Virad y cols. (20) observan una relación inversa entre la edad y la cifra máxima de linfocitos CD4+ ($p: 0,023$). Además, los pacientes más jóvenes lograrían con más facilidad una cifra de linfocitos CD4+ > 200 cel/mm que los pacientes de mayor edad ($p < 0,01$). Por el contrario, para otros autores no hay diferencias (11-13;15;18;28;80;93;162-167), incluso en pacientes de ≥ 65 años (2;168), lo que indicaría que la respuesta al TARV sería capaz de vencer la lenta recuperación inmune. En el estudio de Cuzin y cols. (12), a los 6 meses de iniciado el TARV, el incremento de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos ($+100$ cel/mm³ en los ≥ 50 años vs. $+104$ cel/mm³). Este hecho se observó también en los pacientes más inmunodeprimidos (54,6

cel/mm³ en los ≥ 50 años vs. 50,5 cel/mm³) (12). Silverberg y cols. (17) observan que en los pacientes más jóvenes (18-39 años) existe un mejor control inmunológico en el primer año de tratamiento, pero este efecto desaparece a partir del tercer año si se ajusta por la adherencia. Esto podría deberse a que los pacientes más jóvenes tienen una mayor cifra de linfocitos CD4 previa al inicio del TARV (159). Sin embargo en el estudio de Navarro y cols. (166), aunque la cifra media basal de CD4+ fue menor en los pacientes ≥ 50 años (229 cel/mm³ vs. 345 cel/mm³), y esta evolución fue similar tras más de 4 años de seguimiento, el incremento medio de CD4+ fue de 254 cel/mm³ en el grupo de los pacientes de mayor edad y de 196 cel/mm³ en el de los más jóvenes (0,001). Por su parte, Pérez y cols. (16) observan una mayor recuperación inmunológica en los pacientes mayores de 50 años.

La demora diagnóstica es un factor a tener en cuenta. Por lo general, la recuperación inmunológica es menor en los pacientes en los que el diagnóstico de la infección por el VIH ha sido más tardío (12). Esta demora diagnóstica es mayor en los pacientes de más edad (12;17).

Desde el punto de vista virológico, algunos autores señalan que su control es mejor en los pacientes de mayor edad (1;16;17;19;22;123;140;153;159;166;169). Sin embargo, este mejor control virológico desaparecía cuando el análisis se ajustaba por la adherencia al TARV (17). Esto podría ser debido a que los pacientes más

jóvenes presentan CV del VIH más elevadas (159). Por el contrario, otros autores no han encontrado diferencias con los pacientes más jóvenes (2;11-13;15;17;18;26;28;79;80;156;163;167), e incluso hay quien ha observado un mejor control en las personas más jóvenes (2).

Un aspecto básico a la hora de lograr el éxito terapéutico es la adherencia al TARV (112;140;170). Una adherencia $\geq 95\%$ se correlaciona con el éxito terapéutico (168;170). El mayor control virológico en las personas mayores podría ser debido a la mayor adherencia al tratamiento (2;17;28;112;113;170-175), a pesar de que muchos de ellos toman otro tipo de tratamiento (antihipertensivos, antidiabéticos,...). Sin embargo Goodkin y cols. (123) observan que este mejor control virológico persiste con independencia del grado de adherencia, del régimen terapéutico empleado y del estadio de los CDC. En el estudio de Silverberg y cols. (17) los autores refieren que en los pacientes >50 años el mejor control virológico durante el primer año del tratamiento se explicaría en su totalidad por la mejor adherencia. Por el contrario, otros autores no encuentran diferencias en cuanto a la adherencia (18;26;80;140;176). Del mismo modo son escasos los estudios que han ajustado la respuesta virológica y/o inmunológica a la adherencia (17;18;80;123). En el estudio realizado por Grabar y cols. (22), en el cual los pacientes fueron estratificados por su carga viral y por la cifra de linfocitos CD4+, se encontraron diferencias significativas cuando los pacientes mayores iniciaban el TARV con una cifra de linfocitos CD4+ <200 cel/mm, siendo la

recuperación inmunológica peor en aquellos pacientes con una carga viral del VIH más elevada ($>5 \log_{10}$ cop/mL).

Como ya se ha escrito anteriormente, el problema al que nos enfrentamos es la falta de diseños específicos para los pacientes mayores de 50 años. Los diseños de los estudios son heterogéneos y pocos han incluido un número elevado de pacientes (**Tabla 2**). Además, los puntos de corte para definir la edad de estos pacientes varía, no se han realizado ajustes según el tipo de TARV empleado, y son pocos los autores que tienen en cuenta el diagnóstico tardío de la infección, lo que condicionaría un peor pronóstico y podría explicar la peor respuesta inmunológica (1;12;15;36).

En el momento actual todas las guías terapéuticas se centran en los pacientes adolescentes y adultos. Por extensión, los TARV empleados en las personas de mayor edad son los mismos. En un estudio que analiza la respuesta inmunológica y virológica en las pacientes pre y postmenopáusicas, la respuesta al TARV (inmunológica y virológica) en ambos grupos fue similar. Estos resultados hacen pensar que las mujeres deben ser tratadas de igual forma, con independencia de la edad (177).

Otra cuestión por resolver en estos pacientes es cuándo iniciar el TARV. Por un lado, el inicio precoz puede retrasar el deterioro inmunológico y mejorar su pronóstico. Por otro, si no se inicia, se minimizan sus efectos adversos ya que con la edad disminuiría la tolerancia al TARV (17).

Estudios recientes sugieren que no se debe esperar a que la cifra de CD4+ sea inferior a 350 cel/ml (178-180), incluso algunos autores opinan que sería preferible comenzarlo cuando la cifra de linfocitos CD4+ es superior a 500 cel/ml (178).